

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-076517

(43)Date of publication of application : 20.03.1995

(51)Int.Cl.

A61K 9/50

A61K 47/30

A61K 47/44

(21)Application number : 05-221943

(71)Applicant : YAMANOUCI PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 07.09.1993

(72)Inventor : SUGAO HIROYA
MATSUSHITA TAKESHI

(54) COMPOSITION FOR MEDICINE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a composition for medicine useful for masking of a taste for many hours.long period of time of several hours to several days after suspen sion in water, having excellent elution in digestive tubes and bioavailability.

CONSTITUTION: This composition for medicine is obtained by coating very small spherical particles containing a readily water-soluble and unpleasant taste, having uniform particle diameter, with a coating film comprising a hydrophobic substance and/or a water-insoluble polymer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.08.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3247511

[Date of registration] 02.11.2001

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-76517

(43) 公開日 平成7年(1995)3月20日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/50	A			
47/30	D			
47/44	D			

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平5-221943
(22) 出願日	平成5年(1993)9月7日

(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(72) 発明者	菅尾 浩也 静岡県藤枝市田沼1-6-3
(72) 発明者	松下 剛士 静岡県焼津市小川2225
(74) 代理人	弁理士 渡邊 一平 (外3名)

(54) 【発明の名称】 医薬用組成物

(57) 【要約】

【構成】 水易溶性で不快な味を有する薬物を含有した均一な粒子径を有する微小球形粒子に、疎水性物質及び／又は水不溶性高分子からなる被膜を被覆してなる医薬溶組成物である。

【効果】 水懸濁後数時間～数日間の長時間・長期間にわたる味のマスキング、消化管内における溶出性、バイオアベイラビリティに優れている。

(2)

特開平7-76517

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水易溶性で不快な味を有する薬物を含有した均一な粒子径を有する微小球形粒子に、疎水性物質及び／又は水不溶性高分子からなる被膜を被覆してなることを特徴とする医薬用組成物。

【請求項2】 水懸濁後長時間不快な味を隠蔽し消化管において速やかに薬物を溶出させる請求項1記載の医薬用組成物。

【請求項3】 微小球形粒子が薬物を含有したワックス状物質から構成される請求項1記載の医薬用組成物。

【請求項4】 水不溶性高分子が胃溶性高分子あるいは腸溶性高分子である請求項1記載の医薬用組成物。

【請求項5】 被膜の成分に界面活性剤を含有する請求項1記載の医薬用組成物。

【請求項6】 微小球形粒子の重量に対し、被膜を10～100重量%均一に被覆させた請求項1記載の医薬用組成物。

【請求項7】 微小球形粒子の粒子径が50～250 μ mである請求項1記載の医薬用組成物。

【請求項8】 微小球形粒子の粒子径が100～200 μ mである請求項7記載の医薬用組成物。

【請求項9】 水易溶性で不快な味を有する薬物が抗生物質、抗菌剤、解熱鎮痛消炎剤、鎮咳去痰剤及び抗ヒスタミン剤からなる群から選ばれる請求項1記載の医薬用組成物。

【請求項10】 ドライシロップ剤、散剤、細粒剤又は顆粒剤として使用する請求項1記載の医薬用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、薬物の不快な味を軽減し、かつ用時水に懸濁した後も長時間薬物の不快な味の漏出を抑制するとともに、消化管に移行した際の薬物の溶出を速やかに達成することにより、薬物のバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）を損なうことのない医薬用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 医薬品が苦味などの不快な味を有する場合、患者が散剤、粒剤、ドライシロップ剤として服用することは多大な苦痛となり、特に小児は吐き出したりしてコンプライアンス上好ましいとは言えない。

【0003】 ドライシロップ剤は処方、服用の簡便さから小児用剤形として選択されるが、用時水に懸濁した後、長時間薬物の不快な味の漏出を抑制するとともに、消化管に移行した際の薬物の溶出を速やかに達成したものは、これまで開発されていないのが現状である。従来、医薬品において、苦味を有する物質の苦味を軽減させる方法として、硬化油およびマクロゴールまたはこれに界面活性剤を添加した組成物を溶融し、これに苦味を有する物質を懸濁させ、噴霧、固化して得られる細粒が、主薬の溶出性を低下させることなく苦味を抑制でき

2

る旨が特開昭54-95719号公報に掲載されている。また、薬物を溶融したステアリン酸中に分散し、二重ノズルを用いて噴霧、固化させる方法が、特開昭63-303928号公報に掲載されている。

【0004】 しかしながら、これらの技術が代表する従来技術においては、口中で1分程度のマスキングが可能であり、散剤、粒剤として利用することは可能であるが、水易溶性で不快な味を有する薬物の散剤化、粒剤化、ドライシロップ剤化に最適な技術とは言い難いものであった。特に、従来技術においては、噴霧、固化して得られる造粒物は通常その大きさ、形状が不均一であり、また突起、窪み等がある（表面積が大きい）ため、造粒物の表面を全て被覆するために多量のマスキング基剤（被覆剤）が必要となり、高投与量の抗生物質のドライシロップ剤化に適するものではなかった。また、マスキングを十分に行うため多量の被覆剤により造粒物を被覆すると、消化管での速やかな薬物の溶出が行われず、バイオアベイラビリティの低下を招くという問題があった。このように、従来においては、水懸濁後服用するドライシロップ剤において、水懸濁後長時間の苦味マスキングおよび消化管内における薬物の速やかな溶出を考慮した技術は開発されていなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、薬物の不快な味を軽減させ、用時水に懸濁して服用が可能であり、かつ消化管での溶出性に優れた医薬用組成物を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するため、本発明によれば、水易溶性で不快な味を有する薬物を含有した均一な粒子径を有する微小球形粒子に、疎水性物質及び／又は水不溶性高分子からなる被膜を被覆してなることを特徴とする医薬用組成物、が提供される。

【0007】 本発明の医薬用組成物は、水に分散後数時間～数日間薬物の不快な味を充分マスキングし、pH依存型溶解性高分子の被覆により薬物のバイオアベイラビリティを損なうことなく、酸性あるいはアルカリ溶液中で速やかに溶出するものである。本発明では、均一な粒子径を有する微小球形粒子とすることにより、散剤、粒剤、ドライシロップ剤等、剤形に最適な粒子径の医薬用組成物を得ることが可能となる。更に、均一な粒子径を有する微小球形粒子とすることにより、均一な厚みの被膜層を被覆することが可能となり、被覆にムラがなく効率よく一定の品質を有する医薬用組成物を得ることが可能となる。また、本発明の医薬用組成物の製剤化工程中、薬物は水または有機溶媒と触れることが抑制されるため、水または有機溶媒により容易に分解したり変化する薬物に有用である。

【0008】 以下、本発明の医薬用組成物について詳細に説明する。本発明において適用可能な、また好ましく

(3)

特開平7-76517

3

適用できる薬物としては、水に易溶性で不快な味を有するもの、あるいは水または有機溶媒により容易に分解したり変化するもの、さらにはこれら両方の短所を有するもの、例えば、塩化ペルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、ジョサマイシン、クラリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、3, 4'-ジデオキシ-マイカミノシルタイロノライド (特開平2-275894号を参照) 等が挙げられる。

【0009】本発明において、微小球形粒子は薬物を含むが、薬物と共に微小球形粒子を構成する基剤としてワックス状物質を用いることが好ましい。使用するワックス状物質としては、通常医薬品添加物として使用されている融点が40～90℃のもので、薬物を溶融または分散後、微小球形粒子に形成され得るものであれば特に制限されない。例えば、硬化ヒマシ油、硬化大豆油、硬化ナタネ油等の各種硬化油；ステアリルアルコール、セタノール等の高級アルコール；ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸；カルナウバロウ、牛脂、蜜ロウ、さらし蜜ロウ等の植物性または動物性脂肪またはロウ；マクロゴール2000、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000等のポリエチレングリコール類；ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、高級脂肪酸モノグリセライド、ポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等の界面活性剤が挙げられる。

【0010】本発明において微小球形粒子の基剤として使用するワックス状物質の量としては、薬物を溶融または分散し得る量であれば特に制限されない。しかしワックス状物質を多量に使用する場合、1回当たりの服用量も増加するため多量の服用を必要とする薬物には不適である。好ましくは薬物1重量部に対してワックス状物質0.25～10重量部、更には0.5～2重量部が好適である。ワックス状物質が0.25重量部未満では、薬物を溶融または分散させるに十分量とは言い難い。またワックス状物質が10重量部を越える量では、前記理由により好ましくない。

【0011】次に、本発明において、微小球形粒子を被覆する被膜成分として使用する水不溶性高分子としては、通常医薬品添加物として使用されている胃溶性又は腸溶性のpH依存型溶解性高分子で、有機溶媒に可溶であれば特に制限されない。例えば、メタアクリル酸コポリマー-E、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等の胃溶性高分子；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー-L、メタアクリル

4

酸コポリマー-LD等の腸溶性高分子が挙げられる。

【0012】同様に、本発明の被膜成分として使用する疎水性物質としては、通常医薬品添加物として使用されているもので、有機溶媒に可溶なものであれば特に制限されない。例えば、硬化ヒマシ油、硬化大豆油、硬化ナタネ油等の各種硬化油；ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸；ステアリルアルコール、セタノール等の高級アルコール等が挙げられる。

【0013】ここで使用する有機溶媒としては、水不溶性高分子および疎水性物質が溶解するものであれば特に制限されないが、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ジエチルエーテル、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が挙げられる。更に、使用する水不溶性高分子、疎水性物質により溶解度が異なるため、適宜有機溶媒を選択する必要があるが、使用する有機溶媒の量は自然環境保護の観点から可能な限り抑制する必要があるため、有機溶媒に対して5%以上の溶解度を有するものが好ましい。

【0014】本発明においては、被膜成分として界面活性剤を含有させることが好ましい。界面活性剤としては、通常医薬品添加物として使用されているものであれば特に制限されない。例えば、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、高級脂肪酸モノグリセライド、ポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。これら界面活性剤の添加目的としては、高濃度被覆成分液からの疎水性物質の析出防止、微小球形粒子への被膜性改善（均一な膜厚による削れ防止）、噴霧法による被覆工程におけるスプレーガンの目詰まり防止等が挙げられる。

【0015】被膜成分として使用する界面活性剤の量としては、上記目的を達成し得る量であれば特に制限されない。しかし、被膜性を考慮したとき、疎水性物質及び/または水不溶性高分子からなる被膜の量に対して界面活性剤0.01～10重量%が好ましい。更に0.1～1.0重量%が好適であり、0.25～0.75重量%が最適である。界面活性剤が0.01重量%未満あるいは10重量%超の場合においては前記目的の被膜性に問題がある。

【0016】本発明において微小球形粒子を被覆する被膜量としては、最低量微小球形粒子を被覆する量であれば特に制限されない。しかし、水懸濁後、薬物の不快な味を抑制し、更に消化管において薬物の速やかな溶出を達成し、かつ被膜の均一な被覆厚さを達成する量としては、微小球形粒子に対して被膜成分10～100重量%が好ましく、更に20～50重量%が好適である。

【0017】本発明では上記のとおり、薬物を含有する微小球形粒子を用いるものであるが、微小球形粒子としては、均一な粒子径を有するものであれば特に制限され

(4)

特開平7-76517

5

6

ない。ここで、均一な粒子径とは実質的に均一であればよく、また後続の製剤化工程を考慮すると、粒子径及び粒度分布としては50～250 μm の範囲が好ましく、100～200 μm が更に好適である。この粒子径の場合には、口中における違和感を回避することが可能である。

【0018】本発明においては、均一な粒子径を有する微小球形粒子を用いることが極めて重要である。即ち、微小球形粒子に、疎水性物質及び／又は水不溶性高分子からなる被膜を造粒機、特に流動層造粒機を用いて被覆する場合、微小球形粒子の粒子径が均一でないと、被膜層の厚さが不均一になり易く、その結果苦みのマスキング度合および溶出速度が粒子間で異なるという事態が生じる。

【0019】本発明の製剤化は、例えば以下の方法により行なうことが可能である。まず、薬物を、溶融した融点40～90℃のワックス状物質中に溶融または分散させる。次いで、この溶融液を適当な液送ポンプを用いて高速で回転するディスク上に滴下する。滴下された液はディスクの遠心力により飛散し、落下途中に冷却固化し微小球形粒子が得られる。次に、微小球形粒子を流動層造粒機中で流動させながら、被膜成分を含む液をスプレーガンから噴霧する。微小球形粒子に被膜成分を被覆した後、更に通常医薬品添加物として使用されている各種添加剤を加えて造粒し、各種製剤を得る。

【0020】

【発明の効果】本発明の医薬用組成物は、水懸濁後数時間～数日間の長時間・長期間にわたる味のマスキング、消化管内における溶出性、バイオアベイラビリティに優れている。また、その他にも以下に述べる優れた効果を奏する。

(1)薬物は水又は有機溶媒を使用せず、微小球形粒子に含有されるため、これらの溶媒に不安定な薬物にも適用可能である。

(2)微小球形粒子の粒子径を任意に調節可能であり、散剤、粒剤、ドライシロップ剤等各種製剤に適用可能である。

* (3)均一の粒子径を有する微小球形粒子を用いるため、被覆にムラがなく効率よく一定の品質を有する医薬用組成物が得られる。

(4)微小球形粒子を被覆する成分の種類、比率および被覆量を調節することにより、水懸濁後のマスキングの程度（懸濁後何時間マスキングさせるか）及び消化管内における溶出性を自由に調節可能である。従って、ドライシロップ剤、散剤、粒剤等の各種製剤に対応して最適な粒子径、被膜厚さ等を選択、制御することができる。

(5)微小球形粒子の粒子径は好ましくは250 μm 以下であり、口中における違和感を回避することが可能である。

【0021】

【実施例】以下、本発明の各種製剤の製造方法について実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0022】〔予備試験〕本発明の目的を達成し得るドライシロップ剤の製造方法を追究するために、まず官能試験により苦味の閾値を求めた。

20 【0023】（苦みのin vitro評価）

1) 3, 4'-ジデオキシマイカミノシルタイロノライド（以下、薬物Xと略す。）単独での苦味閾値試験
精製水で十分に口をゆすいだ後、薬物Xの水溶液（25～200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）10mlを口に含んだ。約10秒後に口内の内容物を吐き出し口をゆすいだ。この時の味に対する官能評価を行った。評価は以下の段階に分けて行った。結果を表1に示す。

- 1：水と同じ味。
- 2：水と差が認められる。
- 3：僅かに苦みを感じる。
- 4：苦みを感じる。
- 5：苦みを強く感じる。

閾値試験結果：表1の結果から、薬物X単独での苦味閾値は50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度と判断した。

【0024】

【表1】

濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	A	B	C	D	E	F	G	H	I	平均
25	2	2	2	1	2	1	1	1	2	1.6
50	4	3	3	2	4	3	1	3	3	2.9
100	4	4	4	3	5	5	1	3	4	3.7
150	4	4	5	4	5	4	1	4	5	4.0
200	4	4	5	4	5	4	3	4	5	4.3
500		5	5	4	5	5	4	5	5	4.8

【0025】2) 矯味剤を加えた場合の苦味閾値試験

薬物Xの水溶液（200～1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）8mlに精製白糖2.5g、サッカリンナトリウム1mgを加え、1)と同様の試験を行った。評価は以下の5段階に分けて行った。結果を表2に示す。

1：極めて甘い。

- 2：甘い。
- 3：僅かに苦みを感じる。
- 4：苦みを感じるが我慢できる。
- 5：我慢できない。

閾値試験結果：矯味剤を加えた場合の苦味閾値は300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度と判断した。

(5)

特開平7-76517

7

8

【0026】

* * 【表2】

ポリマー 量 ($\mu\text{g/ml}$)	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	平均
200	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1	1.6
300	3	1	2	2	3	3	1	4	2	1	2.2
400	3	3	1	2	3	3	1	5	2	4	2.7
500	3	4	1	3	3	3	2	3	3	2	2.7
750	4	4	3	3	3	4	2	3	3	3	3.2
1000	4	4	3	4	4	4	3	3	4	3	3.6

【0027】（実施例1）塩酸アミノグアニジン500gを約80℃で溶融させたステアリン酸（63ステアリン、川研ファインケミカル製）500g中に添加し、ホモジナイザーを用いて分散した。この分散液を高速で回転するディスク上に滴下、飛散させ微小球形粒子約950gを得た。この微小球形粒子に、63ステアリン 10%（以下、%はすべて重量%を示す。）、ショ糖脂肪酸エステル（リョートーシュガーエステルS-370F三菱化成製）0.5%の2成分を含有する塩化メチレン溶液を噴霧して、25、40、50%コート品を得た。

※【0028】日本薬局方溶出試験法第2法により、試験液として崩壊試験法第2液（pH6.8）を500ml用いて、100回転で試験を行った。別にコート粒子を薬物として300mg相当量とり、水10mlを加えて振とう、分散した後冷蔵庫中で保存した。1～3日後、この分散液をミリポアフィルター（ $\phi=0.45\mu\text{m}$ ）でろ過し、測定波長210nmで吸光度測定して、薬物溶出量を求めた。同時に分散液を口に含み、味の官能試験を行った。その結果を表3に示す。

【0029】

※ 【表3】

	第2液 T75% (分)	水 D1day (%)	水 D2day (%)	水 D3day (%)	官能試験 (3day)
25%コート粒子	17.2	3.7	4.5	4.8	苦み無し
40%コート粒子	33.7	0.9	1.1	1.3	苦み無し
50%コート粒子	49.9	0.3	0.4	0.4	苦み無し

【0030】 [実験例]

（実験方法）実施例1で得られた微小球形粒子（未コート品）について、日本薬局方溶出試験法第2法により試験を行った。試験液として、崩壊試験法第1液（pH1.2）、第2液（pH6.8）および精製水を500ml用いて100回転で行った。

（結果・考察）溶出試験の結果、いずれの試験液においても、約3分で薬物溶出量は100%を示した。この実験結果から、水懸濁後数分で口中において不快な味を呈することが予想された。しかしながら、微小球形粒子（コート品）の味の官能試験の結果が示すとおり、本発明では水懸濁後3日経過したものにおいても苦みは認められず、本発明は有用性が高いことが明白である。

【0031】（実施例2）実施例1と同様の方法で製造した微小球形粒子に、硬化ナタネ油（ラプリーワックス103 フロイント産業製）9%、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（AEA 三共）1%の2成分を含む塩化メチレン溶液を噴霧して、100%コート品を得た。日本薬局方溶出試験法第2法により、試験液として崩壊試験法第1液（pH1.2）及び水500mlを用いて、100回転で試験を行った。その結果を図1に表す。

【0032】（実施例3）薬物X 500gを約80℃

で溶融させた63ステアリン750g中に添加、ホモジナイザーを用いて分散した。その後、実施例1と同様の方法により50、55%コート粒子を得た。次いで、以下の処方製造法により10%ドライシロップとした。

【0033】50%コート粒子を用いた場合

50%コート粒子150g（薬物Xの40g相当量）に流動化剤である軽質無水ケイ酸（アドソリダー101 フロイント産業製）1.5g、賦形剤である精製白糖233.9g、造粘剤であるカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩（CMC-Na、第一工業製薬製）8gを加え混合する。この混合粉末を流動層造粒機を用いて造粒する。結合剤としてHPC-SL（日本曹達製）10g、界面活性剤であるSLS（日光ケミカルズ製）0.6g、甘味剤であるアスパルテーム（味の素製）1.6g、酸味剤である酒石酸1.2g、色素である黄色5号アルミニウムレーキ（三栄化学工業製）0.4gを水に溶解または分解させて100gとしたものを用いる。乾燥後、軽質無水ケイ酸0.4g、香料であるオレンジミクロン（高砂香料工業製）0.4gを混合し、全量400gの10%ドライシロップとする。

【0034】55%コート粒子を用いた場合

55%コート粒子155g（薬物Xの40g相当量）に軽質無水ケイ酸1.55g、精製白糖227.85g、

(6)

特開平7-76517

9

10

その他の添加剤は上記と同一量加えて全量400gの10%ドライシロップとする。日本薬局方溶出試験法第2法により、試験液として崩壊試験法第2液(pH6.8)を500ml用いて、100回転で試験を行った。別に10%ドライシロップ1gをとり、水4mlを加えて振とう、分散し、冷蔵庫中で保存した。1~14日*

*後、この分散液をミリポアフィルター($\phi=0.45\mu\text{m}$)でろ過し、測定波長281nmで吸光度測定して、薬物溶出量を求めた。同時に分散液を口に含み、味の官能試験を行った。結果を表4に示す。

【0035】

【表4】

	第2液 T75% (分)	水 D1day(%)	水 D3day(%)	水 D7day(%)	水 D14day (%)	官能試験 (7day)
10% D.S. (50%コート)	2.9	1.1	2.0	3.3	—	苦み無し
10% D.S. (55%コート)	3.9	—	1.0	2.0	4.3	苦み無し

【0036】(実施例4) 実施例3と同様の方法で微小球形粒子を製造した後、63ステアリン10%、ショ糖脂肪酸エステル0.5%、メタアクリル酸コポリマーL(オイドラギットL, ローム・ファーマ社製)2%の3成分を含有するメタノール溶液を噴霧して、40%コート品を得た。次いで、実施例3と同様の方法で10%ドライシロップを製造した。日本薬局方溶出試験法第2法により、試験液として崩壊試験法第2液(pH6.8)を500ml用いて、100回転で試験を行った。別に※

※10%ドライシロップ1gをとり、水4mlを加えて振とう、分散し、冷蔵庫中で保存した。1~12時間後、この分散液をミリポアフィルター($\phi=0.45\mu\text{m}$)でろ過し、測定波長281nmで吸光度測定して、薬物溶出量を求めた。同時に分散液を口に含み、味の官能試験を行った。結果を表5に示す。

【0037】

【表5】

	第2液 T75% (分)	水 D1hr(%)	水 D4hr(%)	水 D8hr(%)	水 D12hr(%)	官能試験 (12hr)
10% D.S. (40%コート)	5	0.2	0.3	0.4	0.8	苦み無し

【0038】上記実施例に示す通り、製剤を水に分散した後の薬物溶出量の測定結果から、本発明の製剤は、シロップ剤として調製した場合、調製後12時間~2週間苦みを隠べいできることが明らかとなった。このことは、シロップの調製を服用毎に行う必要がなく、数日分を一度に調製し保存することが可能であることを示す。このことは実用性を考慮した場合、非常に有益である。

【0039】(実施例5) 実施例4と同様の方法で得た40%コート品140gに流動化剤である軽質無水ケイ酸1.4g、賦形剤である乳糖238.8gを添加し、次いでヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液100gで流動層造粒して全量400gの10%散剤とした。

【0040】(実施例6) 実施例4と同様の方法で得た

40%コート品140gに流動化剤である軽質無水ケイ酸1.4g、賦形剤である白糖228.8gを添加し、次いでヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液200gで流動層造粒して全量400gの10%顆粒剤とした。

【0041】(実施例7) 実施例4と同様の方法で得た40%コート品140gに賦形剤である乳糖250gを添加し、パーティカル造粒機を用いて、ヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液100gで造粒した。その後、20メッシュ篩で篩過、乾燥し、10%顆粒剤とした。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例2における溶解量を示すグラフである。

(7)

特開平7-76517

【図1】

